

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N° 819

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean DUBUISSON

Né le 12 Novembre 1916, à Nantes (Loire-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 1945.

**Le traitement des plaies de guerre
infectées par les transfusions,
la protéinothérapie et la pénicilline**

Président : M. SÉNÈQUE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945

Nom du Candidat : **DUBUISSON.**

Prénom : **Jean.**

Date de soutenance : 21 Novembre 1945.

Numéro d'ordre : _____

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

DUBUISSON (Jean). — Le traitement des plaies de guerre infectées par les transfusions, la protéinothérapie et la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

DUBUISSON (Jean). — Le traitement des plaies de guerre infectées par les transfusions, la protéinothérapie et la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

DUBUISSON (Jean). — Le traitement des plaies de guerre infectées par les transfusions, la protéinothérapie et la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).

DUBUISSON (Jean). — Le traitement des plaies de guerre infectées par les transfusions, la protéinothérapie et la pénicilline. — Paris, Imp. R. Foulon, 1945, in-8, 40 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1945, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean DUBUISSON

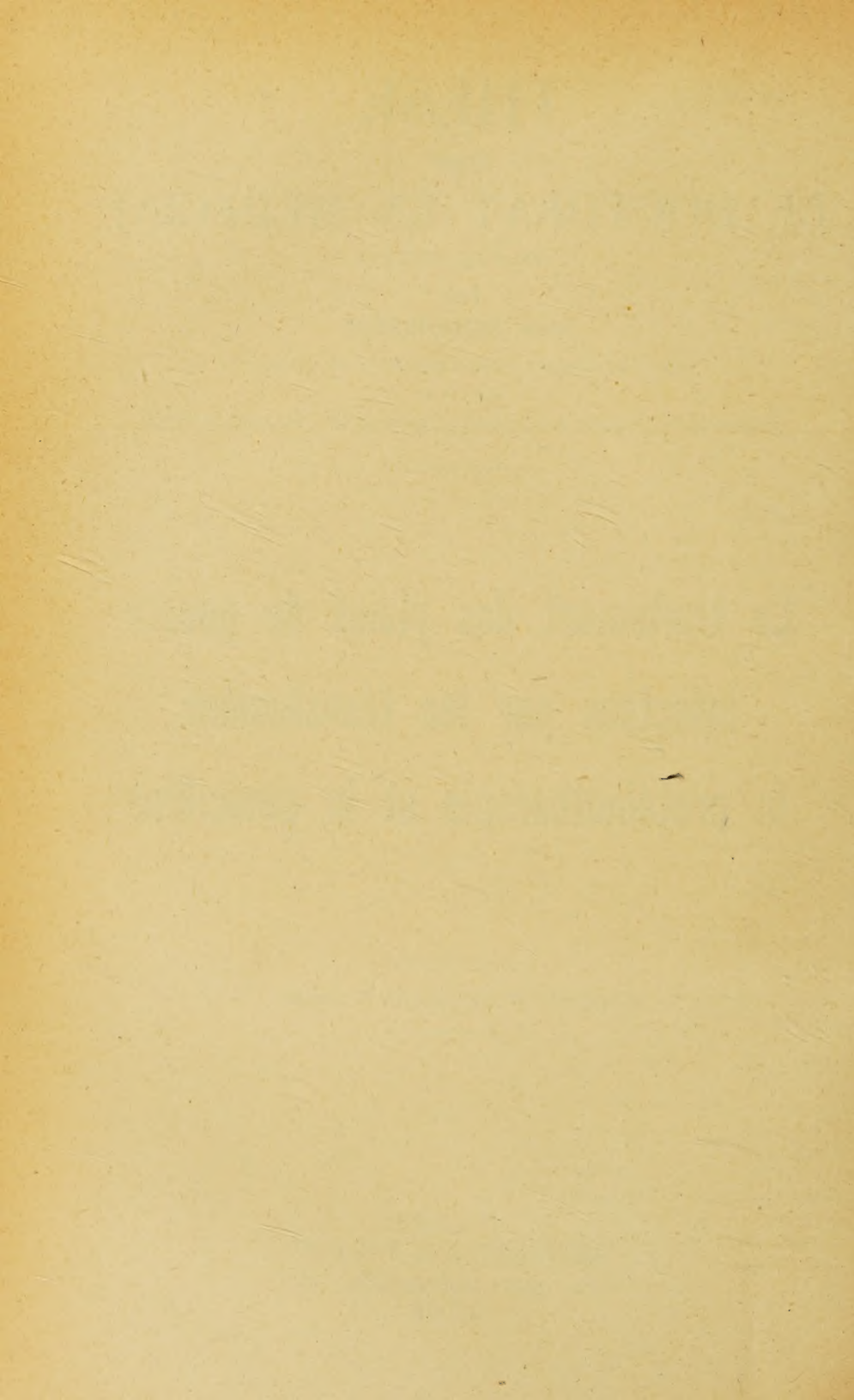
Né le 12 Novembre 1916, à Nantes (Loire-Inférieure).

Présentée et soutenue publiquement le 21 Novembre 1945.

Le traitement des plaies de guerre
infectées par les transfusions,
la protéinothérapie et la pénicilline

Président : M. SÉNÈQUE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1945



DOYENS HONORAIRES :

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon

DOYEN BAUDOUIN

ASSESSEUR LÉON BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ.
	CADENAT.
	MONDOR.
	QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
	N...
Cliniques médicales	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BENARD (Henri)
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*),
 GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*),
 RICHT (*Physiologie*), VERNE. (*Histologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	CORDIER.	Médecine générale	DE GENNES.
	N...		HAGUENAU.
Anatomie pathologique ..	DELARUE.		LELONG.
	Mlle GAUTHIER- VILLARS.		LENEGRE.
Bactériologie ..	BONNET.		MARCHAL.
Chimie médicale ..	N...		MOLLARET.
	AMELINE.		MOUQUIN.
	FEVRE.	Médecine légale ..	SOULIE.
	FUNK-		DESOILLE.
	BRENTANO.	Obstétrique ...	DIGONNET.
Chirurgie générale	MENEGAUX..		LACOMME.
	PATEL.		SUREAU.
	SICARD.		N...
	N...	Ophthalmologie ..	RENARD.
	N...	Oto-rhino-	
	N...	laryngologie ..	HALPHEN.
	N...	Parasitologie ..	LAVIER.
Histologie	BULLIARD.	Parasitologie	
Hydrologie	N...	coloniale	N...
Hygiène	N...	Pathologie	
	BARIETY.	expérimentale ..	LEMAIRE.
	BERNARD (Et.).	Pharmacologie ..	Mlle J. LEVY.
Médecine générale	BOULIN.		N...
	BROUET.	Physiologie	N...
	CACHERA.		N...
	COSTE.	Physiologie	
	DELAY.	médicale	DESGREZ (H.)
	GARCIN.	Thérapeutique ..	TURPIN.
		Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*),
VAUDESCAL (*Obstétrique*),

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

Clinique chirurgicale .	MM. GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.	Clinique O. R. L.	MM. HALPHEN.
		Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHÉ Guy. MOREAU.
Clinique obstétricale ...	ECALLE.		

V. — CHARGES DE COURS

Puériculture	MM. LELONG	Stomatologie	MM. DECHAUME.
Radiologie	LEDOUX- LEBARD.		

Secrétaire de la Faculté	MM. J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef ... A. HAHN.
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les
opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner
aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Mort pour la France en 1918

A LA MEMOIRE DE MA MERE

*Trop rapidement enlevée à
mon affection.*

A TOUS MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENEQUE

Professeur de la Chaire de Clinique Thérapeutique Chirurgicale
de l'Hôpital de Vaugirard

*Qui a bien voulu nous faire
l'honneur d'accepter la prési-
dence de notre thèse.*

*En témoignage de notre recon-
naissance.*

A TOUS MES MAITRES
DES HOPITAUX DE NANTES

A TOUS MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE NANTES

Que nous remercions ici publiquement de leurs enseignements.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE NIORT

MONSIEUR LE DOCTEUR LAFFITTE.

MONSIEUR LE DOCTEUR PRINCETEAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR SUIRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DUMEAU.

En témoignage de reconnaissance pour l'aimable accueil qu'ils nous ont réservé dans leurs services.

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL DE NIORT

*Deux années de vie commune
ont noué des liens d'amitiés
qui supporteront, je l'espère,
l'épreuve du temps et de la sépa-
ration.*

INTRODUCTION

La chirurgie de guerre a fait ces dernières années de grands progrès techniques, ainsi qu'il en advient chaque fois que des blessés en série permettent la répétition et le perfectionnement des méthodes; mais un aspect particulier des traitements chirurgicaux actuels est l'adjonction d'un traitement médical, au début essentiellement sulfamidothérapique, actuellement également pénicillinique. Employés préventivement et curativement, ces bactériostatiques sont appelés à entrer systématiquement dans le schéma thérapeutique des plaies de guerre, au même titre que la sérothérapie, les transfusions sanguines, etc...

L'expérience française d'un tel traitement est nécessairement encore limitée. Par contre, l'Armée Américaine non seulement possède d'innombrables et précieuses observations, mais encore a su les provoquer, en demandant à ses services chirurgicaux d'adopter un certain nombre de mesures « standard » qui permettent entre elles la comparaison des résultats, et en ayant ensuite établi d'intéressantes statistiques.

Ayant eu la bonne fortune de pouvoir prendre connaissance de ces documents, encore inédits en France, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'en faire le sujet de notre thèse. Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici notre gratitude aux autorités américaines à Paris, en particulier au Directeur du Centre de Docu-

mentation Américain, M. STEWARD, qui a mis à notre disposition des documents d'une inappréciable valeur.

*
**

L'expérience dont nous rapportons les résultats porte sur une année. Ils acquièrent leur valeur du fait qu'ils ont été obtenus dans des conditions de discipline très particulières. C'est en avril 1943 que l' « Office of the Surgeon General, U. S. Army » a établi un schéma thérapeutique pour la pénicillinothérapie, au Bushnell General Hospital à Brigham City, Utah. Un second service analogue fut créé au Halloran General Hospital, Staten Island, New-York, au mois de juin suivant. Ces deux unités ont fonctionné comme écoles, enseignant le maniement de la pénicilline à des médecins militaires pendant une période d'un mois, cet enseignement s'intégrant dans le programme de recherche suivant : efficacité de la pénicilline dans les infections chirurgicales.

Les services de ces hôpitaux généraux ont été placés sous la direction d'un médecin militaire entraîné et du chef du service de chirurgie. Généralement on a réussi à donner à chaque blessé une chambre particulière, ou un box isolant chaque sujet. Les pansements ont été effectués à la salle d'opération, avec le maximum de précautions et d'asepsie, malades et chirurgiens étant masqués, ces derniers gantés, les instruments étant individuels pour chaque blessé : *en somme tout a été mis en œuvre pour éviter toute transmission infectieuse et toute contamination secondaire des plaies.*

Dans un des deux centres chirurgicaux où la pénicilline a ainsi été étudiée, un laboratoire permettant les examens chimiques et bactériologiques a été installé. Dans les autres hôpitaux, des prélèvements ont été faits et envoyés à ce centre, afin que tous les renseignements biologiques aient complété les observations.

Ces dossiers ont permis de tirer des conclusions sur les trois points suivants :

— méthodes d'administration, posologie, réactions et indications de la pénicilline;

— traitement par la pénicilline des infections chirurgicales aiguës, selon les germes, et avec ou sans septicémie;

— traitement par la pénicilline des infections chroniques à la suite des fractures par armes à feu : en tenant compte de l'atteinte de l'état général, de la suppuration des plaies : ce qui a permis de sélectionner les cas selon les conditions chirurgicales et les interventions nécessaires : infection latente sans atteinte de l'état général, infection latente avec cachexie, infection aiguë avec bon état général, infection aiguë avec amaigrissement et déshydratation.

*
**

Cette expérience du temps de guerre va singulièrement enrichir la chirurgie de paix, et c'est pourquoi il nous a semblé intéressant de consacrer notre thèse à ce considérable progrès médico-chirurgical que représente la pénicillinothérapie.

Technique de la pénicillinothérapie

La pénicilline a été administrée chez les blessés par des voies différentes, selon la localisation de la plaie et des foyers d'infection, selon aussi la gravité de l'état. Ce sont surtout les injections *intra-veineuses* et *intra-musculaires* qui ont été employées pour l'administration discontinue de pénicilline. *Dans des mains inexpérimentées, la fréquence des thromboses à la suite des injections intra-veineuses doit faire préférer la voie intra-musculaire.* On fait les injections dans le deltoïde ou le grand fessier. C'est une méthode pratique, *qui ne paraît pas comporter de contre-indications.*

Lorsque l'infection met la vie en danger immédiat, on doit utiliser la voie veineuse. La solution utilisée a consisté en une *solution dextrosée à 5 %* ou en une *solution isotonique chlorurée pour le goutte-à-goutte continu*; on a également utilisé des solutions concentrées injectées à intervalles rapprochés.

L'application locale de poudre de sel sodique de pénicilline est trop irritante pour être utilisée systématiquement. Les services chirurgicaux américains ont parfois employé des concentrations allant jusqu'à 5.000 unités par centimètre-cube, mais les préparations d'usage courant n'en contiennent que 250 U. Le pouvoir antibactérien de ces solutions se traduisant par l'atténuation de l'infection dans l'exsudat est appréciable vingt-quatre heures après l'application locale unique. Selon les circonstances, il peut être nécessaire de renou-

veler ces applications, mais en général celles-ci restent quotidiennes, ce qui suffit à conserver la plaie propre et non suppurée. On a également arrosé les plaies par une solution de pénicilline versée à travers un drain: on l'a aussi appliquée en pansements humides. La pénicilline utilisée a été aussi bien un sel sodique que calcique. *C'est la nature de la plaie qui dictera la méthode et le véhicule pour les applications locales.*

Les recherches n'ont jamais pu mettre en évidence la présence de la pénicilline dans le liquide céphalo-rachidien après injection intra-veineuse ou intra-musculaire. C'est pourquoi, *lorsqu'on désire atteindre les méninges, il est nécessaire de recourir aux injections intra-rachidiennes.* Le liquide ventriculaire possède à la suite des injections rachidiennes un pouvoir bactériostatique élevé. Certains chirurgiens ont préféré l'injection intra-ventriculaire directe, dans les ventricules latéraux, à travers un trou de trépan, ce qui paraît assurer une meilleure diffusion du médicament de haut en bas, que vice-versa, après l'introduction rachidienne. L'expérience est déjà suffisante pour affirmer que les voies cisternales, ventriculaires et lombaires sont possibles.

*
**

Chez les blessés ainsi traités, *des réactions aux injections de pénicilline sont possibles.* Elles s'observent après l'emploi de certaines préparations et non avec d'autres, et *paraissent dues aux impuretés contenues dans la pénicilline, plutôt qu'à la fraction active.* Ces impuretés représentent de 80 à 90 % de la *préparation finale*, et peuvent varier suivant les cuves, même si elles proviennent d'un même laboratoire. Pour certains chirurgiens, la pénicilline de coloration sombre, qui mousse pendant sa préparation, ou qui contient un résidu non filtrable, est particulièrement susceptible de provoquer

des réactions toxiques. Ce pigment jaune n'est pas la substance active.

Les réactions qui sont attribuées aux impuretés sont de divers ordres :

frissons avec ou sans fièvre après les injections intra-veineuses;

élévation de l'éosinophilie de 20 à 30 %;

douleur cuisante, brûlante, au point d'injection intra-musculaire;

céphalées;

faiblesse, coloration de la face;

goût désagréable dans la bouche après les injections parentérales;

tiraillements et sensation désagréable au niveau des testicules;

crampes musculaires;

enfin thrombophlébite fémorale à la suite d'injections intra-veineuses prolongées ou renouvelées.

La plupart de ces complications ont d'ailleurs été surtout observées au début de la pénicillinothérapie, et sont actuellement évitées par la filtration de la solution avant l'injection. Et même cette précaution n'est plus guère nécessaire, car les préparations commerciales sont devenues très satisfaisantes à cet égard. Il est cependant à noter que 50 % des blessés environ se sont plaints d'une sensation de brûlure au point de l'injection intra-musculaire, brûlure d'ailleurs éphémère, et qui ne s'est jamais prolongée au-delà des premières quarante-huit heures du traitement.

Actuellement les complications imputables à la pénicilline elle-même sont devenues très rares. Mais comme les préparations continuent à renfermer des impuretés, il est difficile, sinon impossible, d'attribuer les accidents observés à la pénicilline elle-même. Tout ce qu'on peut

dire, c'est que certaines réactions n'ont pu être imputées à une provenance particulière de la pénicilline. Il s'est agi avant tout :

d'urticaire, sans fièvre; avec réaction thermique modérée, ou au contraire importante et associée à des crampes abdominales;

de fièvre dans les premiers jours du traitement;

d'une azotémie transitoire;

d'une thrombophlébite locale, au siège des injections intra-veineuses continues.

URTICAIRE. — Cette complication a été observée dans 5,7 % des cas. Elle survient pendant la première semaine du traitement, parfois le premier jour; au plus tard on l'a observée à la quatrième semaine. Ce n'est que dans un cas qu'elle est survenue au cours d'un traitement local. L'éruption se produit généralement au cours du traitement, mais dans certains cas on l'a observée tardivement, au neuvième jour après la cessation du traitement. Les lésions sont généralisées, et distribuées sur tout le corps, la face, et les paupières sont œdématisées, ainsi que les doigts; les articulations sont douloureuses. L'évolution reste la même, que le traitement soit poursuivi ou suspendu. *La reprise de nouvelles cures de pénicilline chez des sujets ayant primitivement réagi par de l'urticaire n'a pas provoqué la réapparition de l'éruption.*

La fièvre n'est présente que lorsque l'urticaire est grave, mais elle reste toujours modérée. On a observé chez des malades ayant reçu de fortes doses de pénicilline, 400.000 U. par jour dans un cas, 600.000 dans l'autre, de l'urticaire, une réaction thermique importante, des crampes abdominales avec selles fréquentes. Chez d'autres sujets on peut enfin noter de la fièvre inexpliquée, sans urticaire, et apparaissant très tardive-

ment, vers le vingtième jour et au-delà. Cette fièvre a pu s'associer à du dermatographisme, de l'injection conjonctivale, de la rhinite et du larmolement, symptômes faisant penser à la maladie sérique, mais l'éosinophilie n'était pas élevée. Les tests de sensibilité cutanée sont demeurés négatifs. On n'a pas trouvé de précipitines pour la pénicilline dans le sérum pendant la phase d'urticaire. Il existe parfois des hétéro-agglutinines. *L'urticaire doit être considérée comme un phénomène de sensibilisation atypique, qui ne contre-indique pas la poursuite du traitement, et qui ne détermine pas de sensibilité pour des traitements ultérieurs.*

*
**

FIÈVRE. — Chez quelques blessés est apparue une réaction fébrile isolée pendant les trois à cinq premiers jours du traitement, chez des malades antérieurement apyrétiques; cependant une poussée thermique est également notée chez des blessés présentant une infection fébrile. La défervescence est moins spectaculaire qu'avec les sulfamides. *La pénicilline ne paraît pas être un antipyrétique.*

*
**

AZOTÉMIE TRANSITOIRE, — Les chirurgiens américains ont suivi le taux plasmatique de l'azote non protéinique et ont constaté une élévation transitoire de 5 à 10 mmg. par 100 cm³, le chiffre total n'excédant que rarement 35 mmg. par 100 cm³, le maximum ayant été 48 mmg. par 100 cm³. Il n'y a jamais eu d'albuminurie. Il est difficile d'attribuer une importance clinique à cette faible azotémie. *Il est possible que la pénicilline possède un certain effet inhibiteur sur l'uréease, bien qu'expérimentalement cette action n'ait pas été confirmée.*

*
**

THROMBOPHLÉBITE. — Elle est fréquente après injection intra-veineuse continue. Elle apparaît au second jour du traitement, et peut amener des frissons et de la fièvre si l'injection est poursuivie dans la même veine. On n'observe pas de phlébite aiguë lorsque l'injection intra-veineuse est discontinuée, la thrombose reflétant le soin avec lequel la ponction a été faite. On a pu faire jusqu'à 500 injections intra-veineuses chez un même malade sans provoquer de thrombose. Pour éviter l'infarctus pulmonaire, possible à la suite d'une thrombophlébite, on a toujours pratiqué les injections veineuses au membre supérieur.

*
**

POSOLOGIE. — La détermination des doses de pénicilline nécessaire est très difficile à effectuer. Le manque de bactériostatique a incité à rechercher les doses minima actives plutôt que les doses maxima tolérées. Les essais biologiques ont donné des résultats assez concordants, bien qu'avec des variations de l'ordre de 25 %. Il existe des variations considérables d'activité d'une préparation à l'autre, une sensibilité variable du blessé et surtout du germe infectieux en cause, et même, pour une même espèce de germes, des différences d'une souche à l'autre. Il faut donc continuer pour obtenir des résultats uniformément bons, à poursuivre les contrôles de laboratoire sur l'activité de la pénicilline et la susceptibilité des souches microbiennes en cause.

INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES. — Le groupe des streptocoques comprend des pénicillino-résistants et des pénicillino-sensibles. Les formes résistantes sont surtout du type viridans et des non-hémolytiques. Les formes sensibles sont surtout les beta-hémolytiques et

alpha-hémolytiques; elles sont alors inhibées par de faibles quantités de pénicilline, le traitement le plus courant étant 90.000 Unités par jour, à raison de 15.000 U. injectées par voie intra-musculaire toutes les quatre heures.

INFECTIONS STAPHYLOCOCCQUES. — *Dans l'ensemble les staphylocoques nécessitent deux à quatre fois plus de pénicilline que les streptocoques penicillino-sensibles ou que les pneumocoques.* Cependant certaines souches de staphylocoques sont très sensibles à la pénicilline. Une complication thérapeutique consiste en la possibilité d'une pénicillino-résistance acquise en cours de traitement, par suite d'erreurs posologiques. Si elle doit se produire, cette résistance apparaît dans la première semaine du traitement. Elle est responsable de la persistance ou de la récurrence de l'infection pendant le traitement, et de rechutes après des semaines de guérison apparente. Certains cas ont évolué vers la guérison malgré l'apparition d'une résistance à la pénicilline de la part de la souche staphylococcique infectante.

La possibilité de l'apparition d'une pénicillino-résistance commande une posologie intensive précoce pour toutes les complications infectieuses des plaies, en particulier lorsqu'il s'agit du staphylocoque. Dans les septicémies, les injections intra-veineuses continues sont nécessaires avec une dose initiale de 25.000 U., puis 5 à 7.500 U. par trente minutes, avec un total de 240.000 à 360.000 U. par jour. Dans certains cas graves, il a fallu élever la dose jusqu'à 600.000 U. par jour.

Le plus souvent, en l'absence de septicémie, l'infection étant staphylococcique, on donne 25.000 U. toutes les trois heures, avec une dose quotidienne totale de 200.000 U. Bien que ces chiffres varient d'un blessé à l'autre et d'un produit à l'autre, ce schéma thérapeutique semble amener régulièrement la guérison.

GANGRÈNE GAZEUSE. — Les Cl. ont paru sensibles à la pénicilline dans les expériences in vitro et sur l'animal. Mais *on a peu d'expérience clinique sur les effets de la pénicilline dans le traitement de la gangrène gazeuse. Le bacille paraît nécessiter quatre à cinq fois plus de pénicilline que le staphylocoque. Le bacille tétanique a une sensibilité pénicillinique analogue à celle du streptocoque. Les plaies infectées par ces germes nécessitent l'ablation des tissus et fragments osseux dévitalisés. La cellulite par germes anaérobies a été traitée avec succès par 200.000 U. par jour, mais ce traitement n'a pas enrayé la suppuration aussi rapidement que lorsqu'il s'agissait de bacilles pyogéniques. Le traitement local est aussi indispensable que la pénicillinothérapie générale, mais le traitement local seul n'est pas non plus aussi efficace que la thérapeutique associée. En élevant à 400.000 U. la dose de pénicilline à donner par voie veineuse ou intra-musculaire on obtient encore de meilleurs effets. Mais le débridement, la toilette de la plaie, l'ablation des séquestres, sont presque toujours nécessaires. La persistance de l'inflammation a une signification uniquement clinique, car le bacille persiste dans la plaie pendant toute la période de cicatrisation, malgré un traitement local intensif.*

On n'a guère étudié le problème de la pénicillino-résistance dans le groupe des Cl. Il est difficile d'isoler ce germe d'une plaie par la culture d'un séquestre excisé au cours de l'intervention. Les cultures faites après une période de traitement ne permettent pas d'estimer la sensibilité relative d'une souche donnée et de la considérer comme une pénicillino-résistance.

Traitement par la pénicilline des infections aiguës consécutives aux plaies de guerre

Les observations composant la statistique comportent des catégories différentes, groupées en :

septicémies : 19 cas, dont 12 ont été améliorés ou guéris, et 7 ont eu une évolution mortelle. Dans 79 cas il s'agissait d'une *infection à staphylocoque sans septicémie*, avec 69 améliorations ou guérisons et une mort; dans 9 cas la pénicilline n'a eu aucun effet. Sur les 11 *streptococcies hémolytiques sans septicémie*, 10 ont guéri, un est mort. Sur les 8 *infections à staphylocoque* et à *streptocoque hémolytique beta*, 6 ont guéri, un est mort, le dernier n'a pas été amélioré. Sur les deux cas de cellulite à *Cl. Welchi*, la guérison a chaque fois été obtenue. Des complications telles qu'abcès du poumon ont été guéries dans 2 cas, la pénicilline a été inactive dans les deux autres. Les infections intra-péritonéales ont été au nombre de 6, avec 2 guérisons, 1 mort et 3 échecs.

Dix-neuf infections, *ostéomyélites*, *abcès périnéphrétiques*, *abcès*, dont le germe étiologique n'avait pu être déterminé, ont donné 12 guérisons, 2 morts et 5 échecs.

Dans les 47 *fractures infectées*, généralement à *staphylocoque*, on a obtenu 42 guérisons, et 2 échecs non mortels. Enfin 14 cas comportaient des *infections diverses*, avec 7 guérisons, et 7 échecs.

Les 79 infections à staphylocoque sans septicémie représentent un bon succès : 87 % de guérisons. Sur 12 ostéomyélites, 11 ont bien répondu à la pénicillinothérapie, avec stérilisation du pus et comblement complet ou partiel des plaies. Un malade atteint d'ostéomyélite du fémur avec atteintes des parties molles et cultures positives pour le staphylocoque, a été rapidement stérilisé, l'inflammation a régressé et la plaie a rapidement cicatrisé sur un drain de caoutchouc. Un résultat analogue a été obtenu dans un cas d'ostéomyélite avec atteinte corticale et abcès sous-périosté. Un troisième blessé présentait une ostéomyélite aiguë étendue à la totalité de la diaphyse fémorale. La pénicilline permit d'abord d'obtenir une guérison symptomatique avec déminéralisation, et processus ostéo-génétique accusé. Trois mois plus tard, l'évolution fut compliquée d'un abcès médullaire étendu. Les cultures du pus prélevé à l'intervention étaient positives, mais devinrent négatives au dixième jour dans le liquide d'hématome post-opératoire. *Il semble actuellement que la pénicillinothérapie de l'ostéomyélite chronique à staphylocoque nécessite souvent l'intervention avec fermeture per primam ou incomplète de la plaie.*

Deux cas d'ostéomyélite tarsienne non suppurée, étiquetés « infections d'origine inconnue », ont également été guéris par la pénicilline. Chez un malade, il s'agissait d'un foyer d'ostéomyélite au niveau du sacrum : régression et guérison spontanées. D'autres cas de guérison spontanée et rapide d'ostéomyélite vertébrale ont été signalés après emploi de pénicilline. Il est possible que la pénicilline permette la régression de l'ostéomyélite des os plats sans intervention chirurgicale, s'il n'existe pas de séquestres.

La stérilisation bactériologique a toujours été obtenue en cas de streptococcies hémolytiques non septicémiques. Les infections mixtes, à staphylocoque et strep-

tocoque hémolytique, soumises à la pénicilline, ont donné 6 succès sur 8, avec un échec et une mort.

Les infections compliquant l'appendicite n'ont pas répondu au traitement pénicillinique.

Traitement des infections chroniques à la suite de fractures par arme à feu

Les fractures compliquées posent en chirurgie de guerre un problème complexe. Le degré de dénutrition est variable, et peut être extrême. L'infection bactérienne est généralement polymicrobienne, elle peut être latente, ou active. Les interventions varient également d'un cas à l'autre. *Il semble que la pénicilline soit appelée à prendre dans ce traitement des fractures ouvertes et compliquées une place importante.*

Le tableau clinique de l'infection chronique est classique : perte pondérale, affaiblissement de la masse et de la force musculaire, anorexie et anémie.

La perte pondérale a varié, dans les statistiques qui nous occupent, de 5 à 30 kilos, une moyenne de 10 kilos étant généralement observée. L'amyotrophie et la faiblesse musculaire précèdent cette chute pondérale, et inversement la réapparition du volume et de la force du muscle pendant la convalescence précède le gain de poids.

La répartition des liquides interstitiels extra-cellulaires, a été étudiée par la méthode du thiocyanate de sodium et la coloration au bleu d'Evans. A l'admission des malades, le volume du liquide interstitiel était de 4 à 7 litres supérieur à la moyenne calculée pour le poids du malade avant la blessure. Pendant la convalescence, le volume a diminué graduellement, sans aug-

mentation notable de la diurèse. La vitesse de sédimentation globulaire a suivi étroitement l'évolution clinique. Une augmentation de poids a rarement été nette avant la sixième ou huitième semaine de la convalescence.

On a enregistré des variations sensibles de la concentration sérique des protéines et de l'hémoglobine : mais celles-ci paraissent devoir être rapportées aux modifications du volume sanguin, et sont indépendantes du traitement pénicillinique. Dans la période de concentration sanguine, la diurèse a pu être égale ou supérieure aux liquides ingérés. On a enregistré des diminutions de volume de 1.500 à 2.000 cm³, fait particulièrement dangereux au moment de l'intervention, la moindre perte de sang risquant d'amener un état de choc.

Les examens de laboratoire ont montré qu'il existait un déficit dans la quantité totale de l'hémoglobine circulante avec quantité normale ou subnormale de protéines plasmatiques. Le rapport sérine-globuline est demeuré normal. Le fibrinogène plasmatique a toujours été élevé. Les électrolytes sont demeurés normaux. Il semble donc que dans ces infections chroniques par plaie de guerre, l'anomalie principale ait été un déficit en hémoglobine, d'ailleurs souvent masqué par la concentration sanguine et les chiffres normaux d'hémoglobine par unité de sang. Des chiffres exacts ne peuvent être obtenus que par le calcul de la quantité totale d'hémoglobine circulante, le volume sanguin et sa concentration étant connus. Du point de vue clinique, on peut affirmer que tout porteur d'infection chronique est anémique.

Le temps de prothrombine a toujours été normal, ainsi que la fonction hépatique. Le traitement pénicillinique ne paraît pas avoir d'effet spécifique sur le métabolisme de l'azote, du calcium et du phosphore.

L'azote urinaire est généralement élevé, sans élévation parallèle du potassium. L'équilibre azoté est d'ailleurs facilement obtenu avec l'ingestion de 130 gr. ou plus de protéine par jour. Le traitement pénicillinique améliore l'appétit, et à la fin du traitement il est possible d'obtenir une ingestion de 150 à 200 gr. de protéines.

Chez les blessés opérés, sans sérothérapie intra-veineuse, les valeurs hématocrite, hémoglobinique et protéinique sériques sont inchangées, mais le pouls est accéléré pendant les premières vingt-quatre heures. Puis les chiffres s'abaissent à partir du troisième ou quatrième jour en ce qui concerne les chiffres hématocrites et hémoglobaniques, les protéines plasmatiques restant inchangées, ou augmentées. Le volume sanguin est très réduit et disproportionné à la quantité totale d'hémoglobine comparée à la quantité totale de protéines plasmatiques. Au point de vue thérapeutique, ces constatations commandent les injections de sang total au lieu de sérum.

Chez les blessés évacués et atteints de septicémie chronique, on constate régulièrement un déficit hémoglobinique et une augmentation considérable du volume du liquide interstitiel. Ces sujets n'ont eu comme traitement que des infusions de plasma et des sulfamides. La pénicillinothérapie n'altère pas le bilan azoté, mais au contraire en favorise l'équilibre, en combattant l'infection et en améliorant l'appétit. La réparation de l'hémoglobine ne suit pas le rétablissement du bilan azoté, sauf si celui-ci s'est amélioré sous l'action anti-infectieuse de la pénicilline. Le rééquilibre métabolique n'est souvent pas obtenu dans le laps de temps pendant lequel la pénicilline est donnée, et des transfusions sanguines de 500 à 1.000 cc. sont nécessaires dans la période pré et post-opératoire. La veille, le jour et le lendemain de l'intervention on associe le sang total et le plasma pour maintenir normaux le volume sanguin et le bilan azoté. On poursuit les injections de sang total une ou deux

fois par jour jusqu'à ce que les valeurs hémoglobini-ques soient normales et maintenues telles. L'administra-tion de protéines per os seule peut ne pas suffire à cette réparation au cours du traitement par la pénicilline.

*
**

Sélection des cas et temps chirurgical.

Tous les blessés ne sont pas également justiciables du traitement par la pénicilline, et il y a lieu d'établir un premier choix parmi eux. *La présence de l'infection est une condition sine qua non*; son diagnostic n'offre pas de difficultés. Encore faut-il savoir que cette infec-tion peut être latente ou active. Dans ce dernier cas, on observe soit de la fièvre isolée, soit de la cellulite, soit enfin une suppuration abondante. Chez tous les blessés traités il existait des séquestres et des corps étrangers. Les fragments métalliques déterminent rare-ment de l'infection chronique. Des débris de vêtements, de terre, de mines, sont les sources les plus fréquentes de l'infection au cours du traitement. La pénicilline arrive à stériliser les séquestres au point de vue strep-tocoque, mais les staphylocoques, les Clostria, proteus et procyanus persistent malgré le traitement local. *La pénicillinothérapie doit donc s'accompagner d'un temps chirurgical essentiel : ablation des séquestres et des corps étrangers.*

Les arthrites infectieuses, lorsqu'elles ne sont pas compliquées par des corps étrangers, répondent admi-rablement à la pénicilline, générale et locale. Certains cas ont bénéficié de la ponction, suivie de l'injection in situ de pénicilline; d'autres, du drainage chirurgical sans drain dans la cavité. Séquestres et corps étran-gers ont toujours dû être excisés.

Il y a donc toujours eu lieu d'établir un plan de traitement harmonisant la pénicilline aux mesures chi-

rurgicales. A cet égard, les blessés nous l'avons vu, sont divisés en quatre groupes :

— *infection latente sans atteinte générale grave* (déshydratation, amaigrissement important, voire cachexie) ;

— *infection latente avec atteinte de l'état général* ;

— *infection active sans atteinte générale* ;

— *infection active avec atteinte générale*.

L'atteinte générale a été déterminée d'après la gravité de la perte pondérale, de l'anémie et de l'aspect du malade.

Le premier groupe n'a pas reçu de pénicilline, sauf en cas d'aggravation post-opératoire de l'infection. Chez les quelques sujets atteints d'infection à staphylocoque, ou mixte, staphylocoque et streptocoque hémolytique, la pénicilline a été tentée prophylactiquement pour obtenir la cicatrisation per primam après greffe osseuse.

Le second groupe bénéficie d'un régime azoté et de transfusions sanguines répétées. Suivant l'état clinique et la nature du germe prédominant, la pénicilline a été ou non donnée.

Dans le groupe 3, avec infection active mais sans mauvais état général, la pénicilline est régulièrement indiquée s'il y a des signes d'infection aiguë.

Mais c'est surtout au groupe 4, avec infection active et mauvais état général, qu'appartiennent la plupart des blessés traités par la pénicilline. Le régime, la médication martiale, des injections de sang total sont beaucoup plus efficaces lorsqu'associés au traitement pénicillinique anti-infectieux. La réussite de l'intervention dépend de l'efficacité de ce programme. *Trois à cinq jours de pénicilline et de transfusions suffisent souvent à préparer le blessé à l'intervention.* Dans quelques cas, cette préparation doit être prolongée huit à dix jours.

La surveillance post-opératoire est également impor-

tante, en particulier au point de vue du bilan azoté, dont l'équilibre sera assuré par le don quotidien de 130 gr. de protéines par jour, par des injections protéiniques veineuses dans les premiers jours qui suivent l'intervention. Le plasma apporte 7 grammes de protéine par 100 cm³, le sang total 18 grammes. La même dose de protéine est apportée par deux litres de plasma, 750 cm³ de sang total ou un mélange de 500 cm³ de sang total et 500 cm³ de plasma. Le besoin en hémoglobine rend préférable l'infusion de sang total. Ces transfusions doivent être poursuivies pendant toute la période de convalescence, afin de maintenir normaux les valeurs hémoglobinique et érythrocytaire et le volume du sang.

En cas de plaie fermée et de convalescence non compliquée, on donne systématiquement de la pénicilline pendant huit à dix jours. *Le traitement des plaies ouvertes est variable.* L'enlèvement du pansement dans les cinq premiers jours risque de provoquer une hémorragie, et d'infecter le caillot en le contaminant par l'air ambiant. L'irrigation immédiate de la plaie opératoire par une solution de pénicilline à travers un drain risque de prolonger l'hémorragie post-opératoire. On pratique systématiquement la pénicillinothérapie générale pendant cinq à sept jours; à ce moment on refait le pansement en nettoyant la plaie et en y plaçant une compresse de gaze imbibée d'une solution saline contenant 250 U. de pénicilline par cm³. Si l'on peut faire des pansements quotidiens, on cesse la pénicilline générale. Le traitement local doit être poursuivi jusqu'à ce que l'os soit recouvert d'un tissu de granulation sain. Le traitement local est plus économique que le traitement général, d'ailleurs aussi efficace à cette phase post-opératoire. En particulier une solution concentrée de pénicilline placée in situ luttera efficacement contre l'infection gangréneuse.

Résultats du traitement

Quarante-cinq cas de fractures compliquées ont été traités dans les Centres Américains avec le traitement associé pénicilline-transfusions-chirurgie. Quarante ont été améliorés ou guéris, 5 n'ont donné que des échecs, mais il n'y a pas eu de décès. Il s'agissait de 17 fractures du fémur, avec 13 guérisons et 4 échecs; de 12 fractures des os de la jambe, avec 12 guérisons; de 8 fractures du pied, avec 7 guérisons et 1 échec; de 7 fractures de l'extrémité supérieure, avec 7 succès; d'une fracture du crâne, qui a guéri.

Dans l'ensemble il y a donc eu une amélioration ou une guérison à la suite du traitement dans 88 % des cas traités. La séquestrectomie a été nécessaire dans 34 des 40 cas améliorés, tandis qu'aucune intervention n'avait été faite dans les 5 échecs. Dans l'un de ces derniers cas, il a fallu pratiquer une amputation pour ostéomyélite étendue du tarse. La plaie a complètement cicatrisé dans 25 des 40 cas heureux; elle s'est nettoyée et du tissu de granulation est apparu dans les 13 autres cas. Dans les six cas améliorés dans séquestrectomie, une infection récurrente est apparue dans une plaie primitivement cicatrisée chez deux blessés.

La rareté de la pénicilline a contraint à réserver celle-ci aux seules infections graves avec délabrements importants. De plus, le temps écoulé entre le traitement pénicillinique et la cicatrisation complète peut être considérable. En dehors des 45 malades suivis jus-

qu'à leur guérison, on suit encore actuellement les progrès de 20 autres blessés non encore cicatrisés, mais très améliorés. Ce qui montre qu'il n'y a pas eu de décès au cours de ce traitement des fractures infectées. La pénicilline permet d'entreprendre presque immédiatement l'intervention chirurgicale. Certains malades considérés comme guéris ont eu une opération reconstructive. Il est peut-être prématuré de tirer des conclusions définitives sur le rôle de la pénicilline dans ce programme du traitement des plaies et fractures infectées, car une récurrence est encore possible. C'est pourquoi les observateurs américains demandent une observation prolongée de ces blessés. *Il est cependant hors de doute que les premiers résultats sont des plus encourageants, peut-être moins par l'effet direct de la pénicilline sur l'évolution générale, que par la possibilité qu'elle donne d'intervenir précocement.*

CONCLUSIONS

I. — Dans le traitement chirurgical des plaies de guerre infectées, on utilise aujourd'hui systématiquement la pénicilline par voie intra-veineuse, intra-musculaire, intra-rachidienne, ou en applications locales.

II. — Les incidents du traitement sont toujours très bénins et fugaces, et ne commandent jamais ni la réduction, ni la suspension des injections. Les réactions cutanées et thermiques évoquent la maladie sérique, mais ne s'accompagnent pas d'éosinophilie.

III. — La pénicilline s'est montrée un bactériostatique de valeur dans les infections aiguës dues au staphylocoque, au streptocoque hémolytique et non hémolytique et dans les infections mixtes.

IV. — Au cours des infections chroniques consécutives aux fractures compliquées et dues aux armes à feu, on observe régulièrement une réduction des chiffres érythrocytaire et hémoglobinique. Le bilan azoté ne peut être rétabli que par la protéinothérapie, les transfusions de sang total, elles-mêmes potentialisées par l'action anti-infectieuse de la pénicilline.

V. — La pénicilline est active dans les plaies infectées par le *b. protéolytique*; le *b. pyocyanus* est par contre pénicillino-résistant.

VI. — L'avantage principal de la pénicilline dans les plaies de guerre infectées est de permettre rapidement l'intervention chirurgicale.

Vu, le Doyen :

BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :

SENEQUE

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris .

G. ROUSSY

Renseignements bibliographiques

- ABRAHAM (E.-P.), CHAIN (E.), FLETCHER (C.-M.), GARDNER (A.-D.),
HEATLEY (N.-G.), JENNINGS (M.-A.), FLOREY (H.-W.). —
Further Observations of Penicillin. (*Lancet*, II, 16 août
1941, p. 177).
- ABRAHAM (E.-P.), CHAIN (E.). — Purification and some Physical and
Chemical Properties of Penicillin with a note on the Spec-
trographic Examination of Penicillin Preparations. (*Brit.
J. Exper. Path.*, XXIII, juin 1942, p. 103).
- CHAIN (E.), FLOREY (H.-W.), GARDNER (A.-D.), JENNINGS (M.-A.),
ORR-EWING (J.), SANDERS (A.-G.). — Penicillin as a Che-
motherapeutic Agent. (*Lancet* II, 24 août 1940, p. 226).
- CLARK (A.-M.), COLEBROOK (L.), GIBSON (T.), THOMPSON (M.-L.). —
Penicillin and Propamidine in Burns : Elimination of
Emolytic Streptococci and Staphylococci. (*Lancet*, I, 15
mai 1943, p. 605).
- CRANDALL (L.-A.), ANDERSON (M.-X.). — Estimation of the State of
the State of Hydration of the Body by the Amount of
water available for the solution of the sodium Thiocyanate.
(*Am. J. Digest. Dis. et Nutrition*, I, av. 1934, p. 126).
- DAWSON (M.-H.), HOBBY (G.-L.), MEYER (K.), CHAFFEE (E.). — Peni-
cillin as a Chemotherapeutic Agent. (*J. Clin. Investigation*,
XX, juil. 1941, p. 434).
- FLOREY (H.-W.), JENNINGS (M.-A.). — Some Biological Properties
of Highly Purified Penicillin. (*Brit. J. Exper. Path.*,
XXIII, juin 1942, p. 120).

- FLOREY (M.-E.), FLOREY (H.-W.). — General and Local Administration of Penicillin. (*Lancet*, I, 27 mars 1943, p. 387).
- FOSTER (J.-W.), WOODRUFF (H.-B.). — Microbiological Aspects of Penicillin Methods of Assay. (*J. Bact.*, ICVI, août 1943, p. 187).
- GARDNER (A.-D.). — Morphological Effects of Penicillin on Bacteria. (*Nature*, London, 28 déc. 1940, p. 837).
- DE GENNES (L.). — A propos du traitement des affections staphylococciques par la Pénicilline. Administration simultanée de Pénicilline et de Méthylaldiazine (2.632 R. P.). (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1^{er} déc. 1944).
- GREGERSEN (M.-I.), GIBSON (J.-J.), STEAD (E.-A.). — Plasma volume Determination with Dyes : Errors in Colorimetry; the use of the Blue Dye T. 1824. (*Am. J. Physiol.*, CXIII, sept. 1935, p. 54).
- HAC (L.-R.), HUBERT (A.-C.). — Penicillin in the Treatment of Experimental *Clostridium welchii* Infection. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, LIII, mai 1943, p. 61).
- HARVIER (P.), ANTONELLI (S.), ALBAHARY (C.). — Staphylococce maligne de la face guérie par traitement combiné pénicilline-sulfamide. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 oct. 1944).
- HOBBY (G.-L.), MEYER (K.), CHAFFEE (E.). — Activity of Penicillin in vitro. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, I, juin 1942, p. 277).
- KEEFER (C.-S.), BLACKIE (F.-G.), MARSHALL (E.-K.), LOCKWOOD (J.-S.), WOOD (W.-B.). — Penicillin in the Treatment of Infections. A report of 500 cases. (*J. A. M. A.*, CXXII, 28 août 1943, p. 1217).
- LAMY (M.), AUSSANNAIRE (M.). — Phlegmon périnéphrétique traité et guérie par la Pénicilline. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 nov. 1944).
- LÉVADITI (C.). — La thérapeutique des infections bactériennes et spirillaires par la Pénicilline. (*Pr. Méd.*, 1944, p. 265).
- LYONS (C.). — Le traitement pénicilliné des infections chirurgica-

les dans l'armée américaine. (*J. of the American Medical Association*, X, 4 mars 1944).

MARTIN (R.), REBOUL — Staphylococle de la face à point de départ nasal traité et guéri par des injections locales de Pénicilline associées à un traitement sulfamidé. (*Soc. M. Hôp. Paris*, 19 mai 1944).

MARTIN (R.), SUREAU (B.), VITTOZ (A.). — Anthrax de la lèvre supérieure guérie par des injections locales de Pénicilline. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 mai 1944).

MAC INTOSH (J.), SELBIE (F.-R.). — Zinc Peroxide Proflavine and Penicillin in Experimental *Clostridium welchii* Infections. (*Lancet*, II, 26 déc. 1942, p. 750).

MAC KEE (C.-M.), HOUCK (C.-L.). — Induced Resistance to Penicillin of Cultures of Staphylococci, Pneumococci and Streptococci. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, LIII, mai 1943, p. 33).

— Induced Penicillin Resistance in *Pneumococcus* type III Culture. (*Federation Proc.*, II, 16 mars 1943, p. 100).

MEYER (K.), CHAFFEE (E.), HOBBY (G.-L.), DAWSON (M.-H.), SCHWENK (E.), FLEISCHER (G.). — On Penicillin. (*Science*, ICVI, 3 juil. 1942, p. 20).

RAMMELKAMPF (C.-H.), KEEFER (C.-S.). — The Absorption, Excretion and Toxicity of Penicillin Administered by Intrathecal Injection. (*Am. J. M. Sc.*, CCV, mars 1943, p. 342).

— The Absorption, and Excretion and Distribution of Penicillin. (*J. Clin. Investigation*, XXII, mai 1943, p. 425).

ROBINSON (H.-J.). — Toxicity and Efficacy of Penicillin. (*J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, LXXVII, janv. 1943, p. 70).

ROBINSON (G.-H.), WALLACE (J.-E.). — *Science*, ICXVIII, 8 oct. 1943, p. 329).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S
